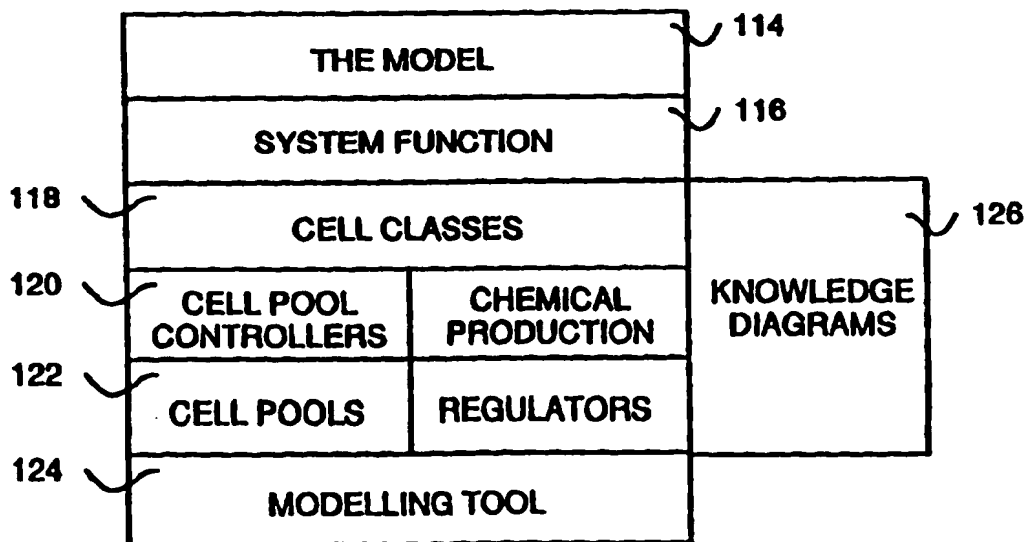


PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification <sup>6</sup> : <b>G06F 17/18, 17/30</b>		<b>A1</b>	(11) International Publication Number: <b>WO 96/32684</b>
			(43) International Publication Date: 17 October 1996 (17.10.96)
(21) International Application Number: <b>PCT/US96/05155</b> (22) International Filing Date: 12 April 1996 (12.04.96) (30) Priority Data: 08/422,175                  14 April 1995 (14.04.95)                  US (71) Applicant (for all designated States except US): <b>MEDICAL SCIENCE SYSTEMS, INC. [US/US]; Suite 490, 4350 Von Karman Avenue, Newport Beach, CA 92660 (US).</b> (71)(72) Applicants and Inventors: <b>KORNMAN, Kenneth, S. [US/US]; 3007 Orchard Hill, San Antonio, TX 78230 (US). FINK, Pamela, K. [US/US]; 15330 Clear Grove, San Antonio, TX 78247 (US).</b> (74) Agent: <b>WELSH, John, L.; Aquilino &amp; Welsh, P.C., Suite 503, 2121 Crystal Drive, Arlington, VA 22202 (US).</b>		(81) Designated States: <b>AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>  <b>Published</b> <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	

(54) Title: **HIERARCHICAL BIOLOGICAL MODELLING SYSTEM AND METHOD**

## (57) Abstract

A hierarchical biological modelling system and method provides integrated levels of information synthesized from multiple sources (116, 118, 120, 121, 124, 126). An executable model (114) of a biological system is developed from information and structures based on the multiple sources. The model is balanced to ensure that it matches the information and structures. Once the model is created and balanced it can be used to provide insight into phenomena at the cellular, or subcellular level, as well as phenomena at the patient, organ and system levels. From this information, clinical trials can be emulated, biologic targets for drug development can be identified and subcellular phenomena over time can be observed. The model provides an integrated view of a multi-variable biological system.

THIS PAGE RI ANK 11111111

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-509655

(43) 公表日 平成11年(1999) 8月24日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

G 0 6 F 19/00

識別記号

F I

G 0 6 F 15/42

Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願平8-531253  
(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 4月12日  
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 10月14日  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 0 5 1 5 5  
(87) 国際公開番号 W O 9 6 / 3 2 6 8 4  
(87) 国際公開日 平成8年(1996) 10月17日  
(31) 優先権主張番号 0 8 / 4 2 2 , 1 7 5  
(32) 優先日 1995年4月14日  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 メディカル・サイエンス・システムズ, インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国カリフォルニア州92660,  
ニューポート・ビーチ, スイート・980,  
マキャスール・ブルヴァード・4400  
(72) 発明者 コーンマン, ケネス, エス  
アメリカ合衆国テキサス州78230, サン・  
アントニオ, オーチャード・ヒル・3007  
(72) 発明者 フィンク, パメラ, ケイ  
アメリカ合衆国テキサス州78247, サン・  
アントニオ, クリアー・グローブ・15330  
(74) 代理人 弁理士 古谷 馨 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 階層型生物モデリングシステム及び方法

(57) 【要約】

階層生物学的モデリングシステム及び方法が、多数のソース (116, 118, 120, 121, 124, 126) から統合された情報が一体化された複数のレベルをもたらす。生物システムの実行可能なモデル (114) が、前記多数のソースに基づいて、情報及び構造から発現される。モデルは釣り合わせられ、それが情報及び構造と合致することが確実にされる。モデルが生成され釣り合わせられたならば、それを使用して細胞レベル又は亜細胞レベルにおける現象、並びに患者、器官及びシステムレベルにおける現象に対する洞察をもたらすことができる。この情報から、臨床試験をエミュレートすることができ、薬剤開発における生物学的標的を同定することができ、また経時的な亜細胞性現象を観察することができる。このモデルは、多変数の生物システムについての統合された視野をもたらす。

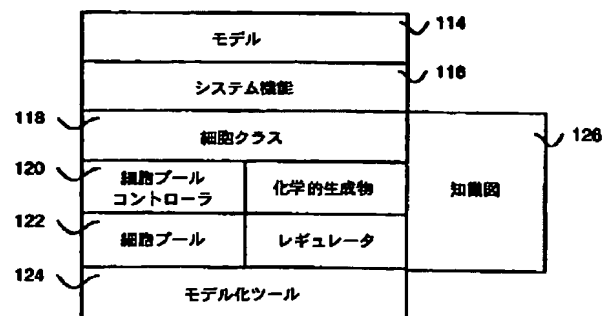


Fig. 1

**【特許請求の範囲】**

1. 動的な多変数の生物学的プロセスをモデル化するための、コンピュータで実施される対話型システムであって、

各々のレベルが生物学的プロセスを表す1又はより多くのリンク可能なエンティティからなり、各々のレベルがそれぞれにあるレベルの生物学的複雑さを有する、1又はより多くのレベルと、及び

前記1又はより多くのレベルと相互作用して動的な多変数の生物学的プロセスの実行可能なモデルを生成するためのヒューマンインタフェースとからなるシステム。

2. 前記1又はより多くのレベルが、モデルの実行に際して前記レベルの間で情報を操作するための、前記レベルの間のリンクを有する2又はより多くのレベルからなる、請求項1のコンピュータで実施される対話型システム。

3. 前記1又はより多くのレベルが、ヒューマンインタフェースに対してモデルの情報を提供するための、前記レベルの間のリンクを有する2又はより多くのレベルからなる、請求項1のコンピュータで実施される対話型システム。

4. 前記エンティティが対話型グラフィカルエンティティからなる、請求項1のコンピュータで実施される対話型システム。

5. 前記対話型グラフィカルエンティティが、同じレベルにある他のグラフィカルエンティティにより使用するために情報を統合する、請求項4のコンピュータで実施される対話型システム。

6. 前記対話型グラフィカルエンティティが、他のレベルにある他のグラフィカルエンティティにより使用するために情報を統合する、請求項4のコンピュータで実施される対話型システム。

7. 前記ヒューマンインタフェースが、モデルによって使用される情報を変化させるための入力機構を含む、請求項1のコンピュータで実施される対話型システム。

8. 前記ヒューマンインタフェースが、モデルからの情報を見るための出力入力機構を含む、請求項1のコンピュータで実施される対話型システム。

9. コンピュータで実施される実行可能なモデルを生成するための方法であつて、

(a) 生物学的現象に関連する情報の1又はより多くのソースから、少なくとも1つの知識図と基準生物学的パターンを生成し、

(b) 前記知識図に基づいて実行可能な対話型モデルを発現させ、

(c) 前記実行可能な対話型モデルを実行し、

(d) 前記対話型モデルを基準生物学的パターンに対してチェックし、

(e) 前記チェックにより基準生物学的パターンとの矛盾が指示されたならば前記実行可能な対話型モデルを修正し、上記のステップ(c)、(d)及び(e)を繰り返し、及び

(f) 前記チェックにより基準生物学的パターンとの一致が指

示されたならば前記実行可能な対話型モデルを使用することからなる方法。

10. 実行可能な対話型モデルを発現させるための前記ステップが、1又はより多くの実行可能なレベルを生成するステップを含み、各々のレベルが前記基準生物学的パターンからの生物学的プロセスを表す1又はより多くのリンク可能なエンティティからなり、各々のレベルがそれぞれにあるレベルの生物学的複雑さを有する、請求項9のコンピュータで実施される実行可能なモデルを生成するための方法。

11. 基準生物学的パターンを生成する前記ステップが、生物学的プロセスを表す知識図を発現させることを含む、請求項9のコンピュータで実施される実行可能なモデルを生成するための方法。

12. 実行可能な対話型モデルを発現させる前記ステップが、異なる生物学的システムを表す2又はより多くのモデルをリンクするステップを含む、請求項9のコンピュータで実施される実行可能なモデルを生成するための方法。

13. 前記実行可能な対話型モデルを臨床試験の開発に対して適用するステップをさらに含む、請求項9のコンピュータで実施される実行可能なモデルを生成するための方法。

14. 前記実行可能な対話型モデルを薬剤の開発に対して適用するステップをさ

らに含む、請求項9のコンピュータで実施される実行可能なモデルを生成するための方法。

15. 動的な多変数の生物学的プロセスをモデル化するための、コンピュータで実施される対話型システムであって、各々のレベルが生物学的プロセスを表す1又はより多くのリンク可能なエンティティからなり、各々のレベルがそれぞれにあるレベルの複雑さを有する、1又はより多くのレベルと、及び前記1又はより多くのレベルと相互作用するヒューマンインタフェースとを含むシステムを発現させるステップと、並びに

前記コンピュータで実施される対話型システムを臨床試験の設計に適用するステップとからなる、臨床試験の設計方法。

16. 動的な多変数の生物学的プロセスをモデル化するための、コンピュータで実施される対話型システムであって、各々のレベルが生物学的プロセスを表す1又はより多くのリンク可能なエンティティからなり、各々のレベルがそれぞれにあるレベルの複雑さを有する、1又はより多くのレベルと、及び前記1又はより多くのレベルと相互作用するヒューマンインタフェースとを含むシステムを発現させるステップと、並びに

前記コンピュータで実施される対話型システムを薬剤の開発に適用するステップとからなる、薬剤開発において用いるための方法。

**【発明の詳細な説明】****階層型生物モデリングシステム及び方法****著作権表示**

この特許出願のある部分は著作権保護の対象となる要素を含んでいる。著作権者は、米国特許商標庁の特許ファイル又はレコードに表れている限りにおいて、特許書類又は特許公開を何人かが複写により複製することに対して異議を有するものではないが、他の場合については如何なるものであっても全ての著作権を留保する。

**発明の分野**

本発明はモデリング（モデル化）に関し、特に生物システムを細胞、又は細胞より小さい（亜細胞）レベルから、ヒト又は患者の個体群レベルに至るまでモデル化する、動的対話型モデリングシステムに関する。

**発明の背景**

新たな薬剤の開発は、典型的には個体の基本条件に対して影響を及ぼす必要性や機会によって動機付けられる。開発の焦点は、疾病の過程における特定の臨床的側面を変化させるについて、決定的に重要と考えられる1又はより多くの機構に影響する可能性を有する化合物を同定し、選択することにある。

薬剤の開発はまた、細胞及び亜細胞の現象に関する興味深い研究データによっても動機付けられる。しかしながら非常に多くの場合、こうしたデータはシステム全体から分離された、比較的狭い視野のみを考慮したものである。こうしたデータは、完全な生物システム

についての統合された見方をもたらすものではない。さらにまた、報告された狭い知見は、全人体レベルに変換された場合に、常に完全に正しいとは言えない。

生物学的プロセスについてデータを得るための現在の方法は、極めて時間のかかる研究所での実験を必要としており、そこから動物実験及び臨床試験につながるようになっている。これらの試験及び実験からデータが得られるが、それは通常、生物システムの非常に狭い一部分のみに焦点を絞ったものである。実験データと公開されている情報を併せて考慮することにより結論を導くことも考えられ

るが、入手可能な全てのデータと知識の間の関係を統合することは、不可能ではないとしても困難である。実際、人の知力は一度に約7つの因子を考えることができるだけであり、また時間をかけて系統的にフィードバックするについて正確に考える能力を欠いている。さらにまた、多くの不確定さを、フィードバックをも含めて合体させることは、しばしば人の知力による過剰な単純化又は人工的な区分けを行うことになり、その結果誤った結論を導くことになりうる。

薬剤を設計するための従前のモデリングのための努力は、典型的には、提案される薬剤又は薬剤の標的の分子モデルを作成することに焦点が置かれていた。その分子モデルは、分子レベルにおいて所望とするインパクトを有すると考えられる、所定の規準に合致するように設計される。この所望とするインパクトは一般に、対象とする生態を研究室での実験を通じて分子レベルにおいて研究することによって決定される。

この種のモデリングを用いて設計された薬剤は、既存の薬剤の改良であるか、或いは臨床試験や研究室での実験から引き出された結論から示唆される、疾病の新たな部分についての薬剤を開発しようとする試みを現すものである。しかしながら、情報の複雑さというものにより、正確な結論を引き出すことのできる明確で矛盾のない像が常にもたらされるものではなく、結果として得られた設計薬剤はしばしば、こうした不正確さを反映したものとなる。

設計薬剤は典型的には、細胞又は亜細胞レベルにおける特定の結論及び観察に関連した設計目標に多くの場合に合致するものであるが、しかし臨床的に試験されたときは不成功に終わる場合がある。これは、設計プロセスが、生物システム全体の微妙な差異を考慮するのに失敗したためである。数多くの費用のかかる臨床試験の試行錯誤と、最新の臨床試験から学んだ教訓を考慮するための薬剤の臨床使用の定常的な再設計の後においてのみ、適切な安全性と効能を有する薬剤が最終的に実現される。臨床試験による設計及び再設計、多くの臨床試験、そして場合によっては薬剤を多数回再設計するというこのプロセスは、時間と金銭の多大な支出を必要とする。その時でさえ、そうした努力が市場性のある薬剤をもたらすとは限らない。



この筋書きは、個体群の極めて大きなセグメント以外のものについては、薬剤を生み出そうとする努力に対して冷淡な影響を有する。薬剤に対する潜在的な市場というものが、その薬剤を設計し、試験し、認可を得るために必要な資源の支出を正当化するものでなければ

ば、その薬剤によって治療可能な生物学的異常が探求されることはない。

臨床試験、実験、及び政府の認可の初期費用が高いために、今日の薬剤開発は、患者の大きな個体群に焦点を絞っている。この場合でさえ、開発は極めて投機的である。以上を要するに、薬剤の開発に対する経費は非常に高額であり、患者の個体群が最大でなければ正当化するのは困難である。

臨床試験は典型的には、単一の変数を分離し、偽薬による対照グループを基線として用いて、そこから変数を測定するように設計される。臨床試験からの知見は、対照グループと実験グループの間の明らかな相違から、結論を引き出すことを試みるためのものである。こうした知見はしかし、患者個々の、或いはグループとしての、動的な多変数的特性を考慮してはいない。かかる変動は通常、データの可変性を増大させ、また適切な統計的手法でその可変性を扱うためには、多くの試験個体群を必要とする。

臨床試験の典型的な1サイクルは、数年を要する。試験を設計するには恐らく6ヶ月はかかり、試験の実行には1年はかかる。そして結果を分析するにはさらに6ヶ月は必要である。数年に亘る試験の後にも、結論は依然として疑義の対象となるものである。さらにまた、ある試験は、研究の特定の領域に関連した変数に対処するのに必要な、幾つかの進行中の試験の1つに過ぎない場合もある。

薬剤開発ビジネスが単一変数を特性とするために、報告されたデータは結果的に、不確定性が非常に大きい。研究の各々がもたらす

ものは、システム全体のうちの非常に狭いものについての、そして多くの場合に論争の余地のある考察である。異なる研究は異なる観点と仮定から情報を展開させるものであるから、結局は、それらの研究によって生物システム全体の完全な像が提供されるものではない。

この場合に必要なのは、複雑な生物システムに関する情報を効率的に見出し、伝達することのできる、代替的なシステム及び方法である。

#### 発明の概要

従って本発明の目的は、生物システムと疾病プロセスをモデル化するためのシステム及び方法を提供することである。

本発明の別の目的は、システムの動的且つ多変数的な特性を反映する仕方でもって、生物システムをモデル化するためのシステム及び方法を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、複雑性のレベルの異なる階層的手法でもって生物システムを表すためのシステム及び方法を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、対話型の階層モデリングシステムを提供することである。

本発明のさらなる目的は、本モデル化方法及びシステムに依拠した、薬剤開発のための方法を提供することである。

本発明の別の目的は、本モデル化方法及びシステムの適用を通じて、臨床試験設計を開発するための方法を提供することである。

これらの目的は、本発明の動的なコンピュータベースのシステムによって達成されるが、これは細胞及び亜細胞レベルにおける相互に関連した生物学的な知見及び仮説をシミュレートし、疾病の徴候及び症状として現れる臨床結果をより良く予測し、成功裡に変化させるものである。本発明は、新たな薬剤の標的を同定するのを助け、鍵となる生物学的メカニズムのより良い理解を発現させ、重要な臨床結果に影響する可能性に対してアクセスするための対話型ツールを提供する。機能コンピュータモデルは、存在することが知られており、対象とする特定の疾病プロセスに関係のある、生物学的関係の全てを統合する。この統合は、システムの階層の各々のレベルにおける、経時的な変化を反映する動的な実行可能なモデルをもたらす。例えば、特定の疾病の進行経過、及びその進行に対する特定の治療のインパクトを、このシステムによって実証可能である。

本システム及び方法は、人体が亜細胞レベルから細胞レベル、組織／器官シス

テム、さらには完全な動物の外的な身体全体まで、複雑性が増大する幾つものレベルで組織されていることを認識している。レベル毎に、相互に関連した冗長なメカニズムが、複雑なフィードバックループと共に、臨床結果に影響を及ぼす応答を生成する。これらのメカニズムの多くのものは、個々の患者において、遺伝的及び環境的因子により修正される。

上述したように、現在の薬剤開発は典型的には、細胞及び亜細胞レベルにおける、新たな興味深い観察の結果物である。本発明は、これらの観察が新たな薬剤の開発についての潜在的な標的を同定し

ているにも拘わらず、標的とされた機構が独立していることは殆どないことに気付いたものである。1つのシステムにおける変化は、薬剤の有効性、副作用、及び薬剤開発の概略を決定することになる高レベルの複雑性を有する複合的な相互関係に起因して、縦続的な影響を有しうる。

本発明の他の目的及び利点については、以下の詳細な説明から明らかになるところであるが、これは添付図面との関連で考慮した場合、本発明の好ましい実施形態を記述するものである。

#### 図面の簡単な説明

図1は、モデルの生成の基礎として用いることのできる、ソフトウェア階層の例を示すブロック図である。

図2は、レベル内でリンクされた基本的なモデルユニットと、レベル間での基本的モデルユニットのリンクを示すブロック図である。

図3は、モデルの低レベルの典型的なディスプレイ及び構造を示すブロック図である。

図4は、階層の中間レベルの、対話型ディスプレイ及び構造と考えられるものを示すブロック図である。

図5は、モデル階層の別のレベルの対話型ディスプレイ及び構造の一例である。

図6は、情報を収集し、システム表示を開発し、モデルを作成し、モデルを実行し、そしてモデルを使用するための操作の全体的な流れを示す。

図7は、知識図の一例を示す。

図8は、2つのモデルと一緒にリンクする一例を示す。

図9は、本発明を実施することのできるコンピュータシステムを表す。

#### 好ましい実施形態の詳細な説明

本発明の詳細な実施形態をここに開示する。しかしながら理解されるべきことは、開示された実施形態はあくまでも本発明の例示的なものであり、種々の形態で実施可能であることである。従って、ここに開示された詳細は限定的なものとしてではなく、単に本発明をどのように作成及び／又は使用するかを当業者に教示するための基礎として解釈されるべきである。

本発明は、矛盾するデータ及び代替的な仮説を臨床的に統合評価することを可能にする、方法及び装置を提供する。最低レベルにおける化学的プロセスだけではなく、これらの化学的プロセスに対して影響を及ぼすより大きな生物システムをも表すモデルが発現される。これにより、旧来の単一変数システムと対峙する、システムの多変数的な視野がもたらされる。本発明はまた、2又はより多くの学問からの情報を単一のモデルに統合することを通じて、或いはそれぞれが異なる学問を表している2つのモデルをリンクすることを通じて、学際的な観測をももたらす。

モデルは、一般的な個体群全体ではなく、個々の患者又は患者の特定のグループをシミュレートするように構築することができる。個々の患者のシミュレーションを提供することにより、個々の感染し易さ及び環境的因子を、生物学的及び臨床的結果に直接にリンク

させることができる。患者のシミュレーションを特定のグループ化することもまた、生物学的挙動に対して影響を及ぼす患者レベルの因子のパターンを探求する方途をもたらす。モデルはまた、対象とする生物領域又はシステムに対して関係のある、臨床解剖学的考慮を組み込んでいる。解剖学と関連する特定のメカニズムの局在性を評価することにより、生物学的相互作用に対するある種の制約が明らかにされる。

モデルは階層構造であり、そのモデルによって探求すべき問題に関連する特定のシステム及び解剖学的因子を反映する。階層が始まる詳細レベルと、階層が終わる詳細レベルは、殆どがそのモデルが意図されている特定の使用によって指示される。薬剤は多くの場合に亜細胞レベルで作用するから、階層の最低レベルは非常に多くの場合に亜細胞レベルである。そしてまた個人というものは、薬剤の安全性と効能に関して最も一般的な興味ある構成要素であるから、臨床観察可能な形態での個人が、図3で要素66として示すように、多くの場合に階層の最上レベルにおいて表される。

階層の各レベル内には、その特定のレベルにおける関連する生物学的情報及びプロセスを表す、基本モデルユニット（FMU）がある。あるFMUは典型的には、そのレベルに影響する幾つかの因子の間における特定の関係を反映するものである。何れのレベルも典型的には、一緒にリンクされていてもよい多数のFMUからなる。これらのレベルは次いで、1つのレベルにおいて発現されたデータ及び情報が、そのモデルに従って他のレベルへと伝達されるように

一緒にリンクされる。

図1は、モデルの生成の基礎として使用することのできる、ソフトウェア階層構造の一例を示すブロック図である。最低レベルは、Imagine That!社によるEXTEND<sup>TM</sup>の如き、ベーシックなモデル開発ツール124である。

開示された実施例によれば、第2のレベル122は、細胞プールとレギュレータを含む。細胞プールは、特定の種類又は特定の状態にある細胞の個体群である。レギュレータは、細胞プールの流入及び流出を制御する。次のレベル120は、細胞プールコントローラと化学的生成物からなる。細胞プールコントローラは、細胞プールとそのレギュレータ（細胞プールの環境下における化学的レベルの形態にある）である。

次のレベル118は、細胞のクラスからなる。細胞クラスは、関連する細胞コントローラのグループ、通常は異なる状態にある特定の種類の細胞のグループと、加えて種々の細胞プールにより産生される化学物質、及びその産生を制御する化学物質である。

レベル118、120及び122は、後で詳細に述べる知識図（KD）に基づくものであることに注意すべきである。別の言い方をすれば、これらのレベルは、モデルの設計の予備的段階において開発されたKDを実行するものである。この関係をボックス126に示してある。

次のレベル116はシステムの機能、即ちシステム／人体応答／機能を表すものであり、免疫応答や骨の整形（bone remodelling）のような、統合された生物学的機能を構成する細胞クラスの集まりである。

最後にレベル114は、それより下の部分の和であるモデルを表している。このモデルは、対象とする生物学的プロセス（例えば疾病）の鍵となる成分を表している、システム／身体応答／機能の収集物である。

階層構造の例は、最低レベルにある細胞プール及びレギュレータ、次のレベルの細胞クラス及び化学的生成物、次のレベルの細胞の種類、次のレベルのヒト／解剖学的応答、次のレベルの疾病の発現、そして最終レベルにおける臨床的徴候及び症状であることもできる。これにより得られる最上層は、非常に重要な臨床結果と常にリンクされる。

図2は、レベル132、134、136及び138においてリンクされた基本モデルユニット（FMU）140と、レベル間でのFMUのリンクを示すブロック図である。レベル132、134、136及び138内で、またそれらの間でFMUをリンクしている線は、個々のエンティティの間の関係を表している。図2では4つのレベルが示されているが、モデル化されるシステムの複雑性に応じて、モデルは1又はより多くのレベルからなることができることを銘記すべきである。典型的には、モデルは3又は4のレベルからなるが、1又は2レベルのモデルも確かに可能である。図3は、モデルの最上レベルを構成しているエンティティの典型的なディスプレイと構造68を示すブロック図である。この特定の例示レベルは、患者56と、サイトA表面58と、細菌A52と、細菌B54と、サイトA炎症60と、出力62と、付着サイト64と、臨床所見66とからなる。本明細書における図面は、階層生物

学的モデルを作成し使用することに関する情報を伝達するだけであって、生物学

的に正確であることを意図してはいないことが理解されるべきである。

あるレベルにおける典型的なエンティティは、1又はより多くの入力と、これらの入力の統合を表すグラフィック要素と、1又はより多くの出力とからなることができる。エンティティはまた、1又はより多くの出力、或いは1又はより多くの入力のみを有することもできる。細菌A52を例にとると、その入力は二重の円の左側の垂直なブロックにより表され、二重円のグラフィックスは入力の統合を表し、そして右側の垂直なブロックはこの統合の出力を表している。

ディスプレイ68上の情報は、ユーザが示されている特定の要素を変更可能であるだけでなく、その要素が表している元の情報を修正することもできる点において、対話型のものである。例えば、ユーザが細菌A52を表している二重円のファイルを選択して開こうとした場合、そのモデルの下位レベルの表示がスクリーン上にポップアップし、二重円のグラフィックスにより表されている統合がどのようにして達成されたかに関する詳細をユーザが調べることを許容する。入力から出力への統合を表すグラフィックスの物理的な外観は、実行されており且つグラフィックスにより表されている特定の統合に関する意味を伝達するために、ユーザがカスタマイズすることができる。この統合は例えば、ブロックに入力されたデータの数学的な操作でありうる。

付着サイトA64は、より大きなエンティティ64を形成するために添付された、幾つかの機能ブロックを示している。このレベルの出力の幾つかはまた、このレベルにおける入力でもあることにも注意されたい。例えば、患者56からのアレルギーhx出力は、付着サイトA64における入力となっている。この内部的な相互作用は生物システムの特徴であり、これが単一のエンティティのついでに理解を限られた用途だけのものとしている。本発明は、これらのエンティティを結合して、生物システムの完全なモデルを生成するものである。

出力ブロック62は、入力された変数の視覚的な出力をもたらす。これはユーザに対して、種々の入力又は出力を把握する能力を提供し、それらを一緒にグラフ型式、或いはデータ間の関係を伝達する何らかの他の意味のある仕方で表示する。

番号の付けられたエンティティの各々はFMUと考えることができるが、FMUはこうしたエンティティのグループからなることもできることに注意すべきである。「基本モデルユニット」という語句は、モデルを構成しているエンティティを参照するための便利な用語を意図したに過ぎないものである。

図4は、図3に示したレベルの下位にある階層レベルの対話型ディスプレイ及び構造94を示すブロック図である。この特定の例は、サイトA炎症60を表すエンティティを示している。このレベルは、細胞ポーリングコントローラ82、加算（ADD）機能ブロック84、化学的生成物86、閾値ブロック88、及び細胞ポーリングコントローラ92などの各種のエンティティからなることができる。このレベルによ

り例証されている一般的な構造は、種々のソースから発現された化学的入力を取り、種々の細胞タイプにより産生される化学物質レベルを出力する、細胞クラスのものである。図3に関して述べたように、図4は対話型グラフィックスエンティティと、そのレベルの全体的な生物学とを表している。グラフィックスによるエンティティ82、84、86、88及び92の各々は、各々のエンティティに対する入力のそれぞれの統合を表している。ボックス内の入力、例えば96により表されたその如きは、別のレベルから発現されたデータに結びつけられたデータパスである。

図5は、細胞プールの階層の別のレベルの対話型ディスプレイ及び構造102の例である。RNG即ち乱数発生器100を使用することにより、生物システムにおいて見出される、モデル内の重要な変動の幾つかを生成するための手段が提供される。こうした変動は、モデルが何度も実行される場合に、個体群全体に亘る統計的な分析を行うことをサポートしうる。

このモデルは、複雑な相互作用を経時的に統合することが可能であり、有機体の恒常性にとって極めて重要な、負及び正のフィードバック機構を明らかにする。時制の統合なしには、生物学的な相互作用の真の調節特性を識別することは不可能である。

モデルの目的の発現



モデルの開発についての当初の刺激は、薬剤開発の分野における解決すべき特定の問題の認識から生ずるものである。顧客は、モデル化すべき特定の疾病側面、例えば薬剤開発の新たな標的を同定す

る必要性や、既存の薬剤について臨床試験を設計する必要性を特定する。この情報から、どの構築ブロックを含めねばならないかについて、決定を行うことができる。例えば、顧客は個人の生物学的側面についての特定の入力、遺伝的な変動にリンクしているか否かを識別することを望むかも知れない。この状況においてモデルは、臨床結果の変動を患者の基本的な生物学的側面における変動にリンクするのに必要な、詳細な生物学的レベルまでを含むように開発される。このリンクの結果として、生物学的変動の原因を、潜在的に、その生物学的変動から特定の遺伝的変動まで辿ることが可能である。

#### 関連する因子の識別

問題が識別された後には、その問題の解決に関連のある因子が決定される。例えば、特定の「標的患者」は、標的患者が直面している問題をより良く理解するために探求することが必要な、関連性の高い所定の因子を有している。或いはまた、恐らくは薬剤又は疾病に関する所定の観察可能な因子が、探求することが必要な因子を明らかにする場合もある。

取り扱うべきより大きな問題に関する一般的な情報が、次いで調査され、議論される。この議論には、疾病専門家、臨床医、調節専門家、マーケティング担当、マネージメント担当その他が参画するが、これらに限定されるものではない。

図6は、情報を収集し、システムの表示を開発し、モデルを構築し、そしてモデルを実行するための、操作の全体的な流れを示している。70で示されているように、このプロセスの最初のステップは、

種々のソース、例えば論文／雑誌、書籍、専門家、実験、臨床試験、及び会社内部で展開された情報から、情報を収集することを包含している。この情報から、基準生物学的パターン（RBP）が発現され、知識図（KD）が構築（72）されて、収集された知識が表される。RBPとKDから、モデル化ツールを用いて対

話型モデルがレイアウトされ (74) 、全てのレベルにおけるモデルの挙動が意味をなすように釣り合いが取られる (75) 。次いでこのモデルは実行 (76) され、RBP及びKDに対する正確さがチェックされ (78) 、必要であれば修正 (80) される。モデルが正確であると判定されたなら、それは使用の準備ができたことになる (83) 。

モデルが実際にRBP及びKDに対して正確さが検証されたならば、そのモデルを用いて、そのプロジェクトの始めに提起された問題に対処するデータを生成することができる。このモデルは種々の目的に使用することができ、その中には薬剤の開発や臨床試験の開発が含まれる。

#### 基準生物学的パターン及び知識図の生成

基準生物学的パターン及び知識図を生成することの目的は、対象とする臨床結果、関与する生物システム、及び生物システム相互間における関連する伝達メカニズムを規定することである。関連する生物学的因子が経時的に振る舞う仕方と、それまでにどのような治療が試みられたかも規定される。

RBPは、実際の状況で何が起きたかを示す、注意深く選ばれた実験的な、多くの場合に臨床的なデータに基づいている。モデルが

完成されたなら、そのモデルはRBPに合致する結果を与えるものでなければならない。このことから、モデルは臨床的に観察可能な現実の結果を基礎としている。例えば、患者が中耳炎に罹っている場合、ある種の生物学的応答が明確な筈であり、また痛みや鼓膜の腫れ等のある種の臨床症状が現れる筈である。モデルが対象となる範囲において、実生活上の結果を再現するものでなければ、それは有効ではなく、修正を行う必要がある。

文献、書籍、実験、内部で得られた情報、及び専門家から集めた情報は、「知識図」に統合される。KDは、異種の情報ソースにおいて明らかにされた、多くの関係を捉える。KDは、関連する生物システム及びプロセス、並びにモデルへと構築されねばならないそれらの間の関係を表したものである。

KDは、流れを示す矢印によって接続された要素から構成される。流れを示す矢印は、プラスやマイナスといった、調節指示を有していてもよく、これらは流

れ矢印により表されている流れに影響する。KDは多くのレベルを取り込む。最上レベルは、臨床結果、生物学的因子、及び感染し易さに焦点を絞って、疾病を規定する。これらはグループ化され、主たる機能ユニットとなる。

次のレベルは、疾病に関連した、鍵となる側面をより詳細に規定する。このレベルは、どのような生物学的メカニズムが最上レベルの側面の原因となっているか、何がそのメカニズムを開始するか、何がそのメカニズムを制御し調節するか、どのような入力と出力がそのシステムを規定しているか、及びどのような解剖学的考慮が関

与するかを伝える。

図7は、符号20により表された知識図の例を示している。このKDは単なる例示を意図したものであり、生物学的又は医学的に正確なものではない。概略的に言うと、この図はエンティティを表すノードと、エンティティ間の相互作用／関係を表す線分を示している。内部に「+」及び「-」を有するボックスは、示された特定の相互作用を増強し又は阻止することを示している。この具体的なKDは、好塩基性細胞の活性化プロセスを表している。細胞の種類のための矢印は、正又は負に調節される流れ又は状態変化を表している。

#### モデルの作成

モデルは次いで、RBP及びKDに基づいて作成される。細胞の種類として表示されているKDのノードは、モデルにおいては細胞プールとなる。モデルの細胞プール間の接続は、KDにおける状態変化のリンクに基づいている。これらの接続は、細胞が1つの細胞プール、即ち1つの細胞の種類／状態を表しているものから別の細胞プールへと流れる経路を提供するものである。

細胞プール間の接続は「調節」されている。例えば1つの細胞種類／状態から他への動きについて選択される細胞の数は、細胞プール間のリンクにあるボックスの「+」及び「-」に接続するリンクによって調節される。これらの制御項目は通常、状態間での細胞の遷移を増強し又は阻止する化学的なレベルを指定している。この遷移機能に対する寄与因子、即ちレギュレータの各々は、通常は0と1の間の値によって重み付けられる。レギュレータに対する全て

の寄与因子の重み付けの合計は、一般には1である。最初は、遷移に影響する化学物質の各々に対する重み付けは、均等に割り当てられる。これらの重み付けは次いで、モデルが釣り合わされる場合に調節される。レギュレータについての計算は、統合ブロックを用いて行われる。結果として得られるレギュレータは、遷移を行うべき細胞の割合を表すものであり、細胞プールの内容物に対する乗数として用いられる。

知識図に基づいて、各種の細胞種類が種々の化学物質を産生する。これらの化学物質の産生は、モデルにおいては主として統合ブロックにより達成される。統合ブロックに対する入力、その化学物質を産生する種類の細胞の量であり、特定の種類の細胞によってその特定の化学物質の産生に影響する他の種々の化学物質の値がそれに伴う。これらの化学的影響は、細胞の遷移リンクの場合と同様に重み付けられ、次いで釣り合わされねばならない。この化学的影響は、細胞遷移リンクの場合と同様に、化学物質の産生に対するレギュレータとして作用し、産生を適宜増強又は阻止する。

細胞プールのタイプと、そのタイプの細胞プールに関連しているレギュレータとは組み合わされて、細胞プールコントローラと呼ばれるより高いレベルとなる。関連する細胞プールコントローラの組が結合されて、「細胞クラス」を形成する。細胞クラスは次いで結合されて、より大きな機能、例えば免疫応答や骨の整形の如きを形成することができる。

#### 基本モデルユニット

特定のレベルの一般的構造は、基本モデルユニットの集まりである。これらは独立型のモデルユニットであることができ、別のレベルへと情報を伝達し、或いは情報を受け取って統合するように作用する。特定のレベルにあるFMUはまた、そのレベルの他のFMUに接続されていてもよく、或いは同じレベルの他のFMUと他のレベルのFMUの両者に接続されていてもよい。

FMUは、1又はより多くの出力へと統合される入力の集まりと考えることができる。典型的なFMUの例は、細胞クラス、細胞プールコントローラ、細胞プール、及び細胞プールのレギュレータである。

入力は事実上、対象とする生物学的側面に関連するどのような情報項目からなっているともよい。これらに含まれるものとしては、生物学的に直接に辿ることのできる項目、及び生物学的項目に関する情報を正確に伝達するために必要な項目などがある。例えば、インターロイキン1Bの量は、特定の細胞サイトにおける生物学的因子に関係を有しうる。

上述したように、乱数発生器（RNG）を介して、モデルの一部に対してランダムさが導入される。確率分布がモデルの一部として選択されて、任意の時点の何れにおいても、モデル化されている生物学的側面に内在する分布を緻密に反映するようになっている。典型的な確率分布は、ベル曲線のそれである。ランダムさは、細胞の増殖やアポトーシス（apoptosis）のような、細胞事象における自然の変動を表すために用いられる。

RNGは階層の何れのレベルにおいても用いることができ、特定のタイプの情報の分布をもたらす。例えばRNGは、多数の患者、多数の患者グループ、多数のタイプの細胞反応などを生成するために用いることができる。RNGを用いることにより、予測される生物学的分布を有する、予測される生物学的範囲内の鍵となる変数を発生することができる。このことは、より実世界に近い正確さを有するモデルをもたらす、調査員が潜在的な変動を探索することを許容する。

内部的には、同じ基本的特徴を有する患者同士の間での通常の変動をシミュレートするために、乱数発生器は通常生物学的範囲内において、ある種の生物学的パラメータを変化させる。モデルが実行される毎に、全く同じパラメータを有する場合であっても、答えは僅かに相違してくる。モデルを多数回実行させると、所与のタイプの患者についての、臨床的応答における通常の変化がもたらされる。

確率分布機能は乱数発生器と共に用いられて、これらの動的なシステムのモデルをさらに洗練させる。情報操作の過程の一部として、ファジーロジックもまた使用される。多くの生物学的側面は、ファジーロジックにより実行される分析と類似している。ファジーロジックは、ある組の中の一員となる資格が完全には規定されていないが、何らかの変動レベル内にあるという状況を取り扱うために用

いられる、人工知能的な技術である。

システムを生成するためにはフィードバックループもまた用いら

れ、複雑な生物システムの正確な表現をもたらす。例えば、AがBに影響し、BがCに影響し、CがAに影響することが知られていたとする。しかし、Bを変化させることはAにどのように影響するのであろうか。同時且つ多変数的な仕方でこれらの関係を取り扱うフィードバックループをもたらすことにより、疾病、治療法、及びシステムの他の特徴に関する非直観的な洞察がモデルから提供される。

FMU、FMUレベルのグループ、或いは一連のレベルによって表される単数又は複数のプロセスは全て、特定の時間的制約を有し、生物学的に正確であるためにはその範囲内で作動しなければならない。これらの時間枠は、数秒、数ヶ月、或いは数年のオーダーであり得る。例えば反復性中耳炎は、数時間で生ずる幾つかのサイクルを有し、他のサイクルには数ヶ月がかかる。他方、亜細胞相互作用はものの数秒又はそれ以下で生ずる。FMUはこれらの時間的因子を、FMUに対する入力形で、或いはFMUにより実行される統合の内部において、速度を用いることによって取り入れる。

#### 各レベル及びレベル間での基本モデルユニットのリンク

前述したように、モデルの最下位レベルは典型的には、細胞又は亜細胞レベルを表す。このレベルにおいては、通常は識別可能な解剖学的側面はなく、細胞又は亜細胞のエンティティだけである。これらは、特定の疾病に関連することが知られている細胞のクラスによって表される。

階層の次のレベルはシステム又は解剖学的領域であり、これは主

として最下位レベルで表された細胞の主たる所在であり、そしてシステム又は解剖学的領域は、調査している疾病によって影響される。例えば、このレベルは免疫システム、又は肝臓のような器官を表すことができる。

さらなるレベルに、システム又は解剖学的領域が存在するより大きな生物学的側面を含めることができる。例えばそれは外的な患者の特徴であり、次のレベル

は患者の個体群及び特徴であることができる。

レベルとは無関係に、各々のレベルは複数のFMUからなり、それらのFMUに対する入力及び出力はリンクされて、モデル化されている生物システム内部における実際の相互作用をシミュレートする。同様に、別々のレベルにあるFMUはリンクされて、完全な生物システムをシミュレートする。

#### モデルの釣り合わせ

モデル化ツールでモデルが生成されたならば、そのモデルはラン（実行）されて、所望の適切な挙動を生ずるように「釣り合い」が取られねばならない。釣り合わせは2つのレベル、細胞個体群レベルと全モデルレベルで行われ、極めて時間のかかる労働集約的なものである。釣り合わせは、入力と、知識図においては入手可能でなく表すこともできない知識とを必要とする。なぜなら、モデルを実行可能とするのはこの知識だからである。この釣り合わせプロセスは、入手可能な科学的知識における穴や矛盾を正確に指摘するのを助けることができる。

モデルのラン、即ち実行の前後に、基本モデルユニット、基本モデルユニットのグループ、レベル、レベルのグループ、或いはこれらの境界を交差している抽象概念の各々を、これらに対応する、KDを含むRBPからの実世界の情報エンティティに対してチェックしなければならない。例えば特定の文献が、モデルの特定のレベル内で自己完結している特定の生物システムを扱っているとする。このレベルのエンティティについては、KD及びRBPに記載された文献に開示の実世界の情報に対して、正確さをチェックしてよい。

最初の細胞の釣り合わせは、モデルが細胞クラスの各々について実行される場合には、安定な細胞プールを発現させることを必要とする。その場合、細胞プールは所与の条件の下で、適切なレベルにある。従ってモデルが実行された場合に、非炎症条件の下では、細胞クラスは安定した健康な仕方で振る舞わねばならず、段々と悪化する条件の下では、細胞クラスはその数を適宜増大又は減少させ、合理的な個体数カウント、即ち「設定点」において安定化しなければならない。各々の細胞クラスは、細胞クラス内の種々の細胞コントローラの間の相互関係が適切に作用し、細胞プールの個体群が適切な相対的カウントを達成するように釣

り合わされねばならない。細胞個体群は全て相互に関連しており、また細胞個体群間でフィードバックを有するため、各々の細胞個体群についての合理的な振る舞いを最初に獲得しなければならない。1つの細胞クラスについて、適切な細胞個体群の振る舞いが達成されたならば、所与の条件下でフィードバックが適切となるように、その細胞個体群により産生さ

れる化学物質もまた釣り合わされ、正規化される。

釣り合わされ、十分に振る舞う細胞クラスが得られたならば、次のステップは、適切に振る舞う全体モデルを確立することである。このことには、細胞クラスが産生する化学物質を通じて、モデルが実行された場合の細胞クラス間での相互作用を評価することが含まれる。実行された場合のモデル全体の振る舞いに基づいて、各々の細胞クラスは再評価され、また再度釣り合わせられる。それにより、そうした相互作用は、発現された臨床的基線、即ちRBPと合致する全体的且つ全面的な振る舞いを生成することになる。このことは、種々の条件下におけるモデルの振る舞いを試験し、実証することを助ける。

モデル全体に関して各々の細胞クラスが再度釣り合わせられるに際して、モデル全体も再度検分され、釣り合わせのために調節される。多くの場合、既に釣り合わせられた細胞クラスは、別の細胞クラス及びそれが生成する化学物質における変化に基づいて、修正し再度釣り合わせることを必要とする。細胞及びモデルの釣り合わせというこの過程は、高度に反復性の過程であり、モデルの最下位レベル、細胞プール、細胞コントローラ及び細胞クラスに至るまでの適切な振る舞いを発現させることを通じて、合理的な全面的なモデルの振る舞いを構築する。

例えば、釣り合わされ安定化されたシステムが達成されるまで、健康なシステムのモデルを実行し、修正することができる。各々のレベルにおける結果とポイントが、RBP及び知識図と一致する場

合には、安定な状態が達成される。化学反応速度、細胞個体群の生長、細胞個体群の縮小、及びバリア交差速度といったものが、多数の基本モデルユニット、或いは基本モデルユニットの集合のうちの僅かなものの例であり、これらはRBP



及び知識図と矛盾してはならない。

モデルが安定化されたならば、特定のシステムをモデル内へと導入することができる。そしてモデルがその新たに導入されたシステムと共に、実世界と矛盾なく振る舞うことが確保されるように、モデルの再度の釣り合わせを行う。例えば、非炎症状態に典型的な成分を表す「健康」モデルを最初に構築し、釣り合わせることができる。システムは、炎症システムに関する成分から構成されるが、健康な、非炎症的な仕方で作動することになる。

モデルが種々の健康条件及び疾病条件の下での合理的な振る舞いを示すことが明らかになったなら、生物学的出力の値を再度解釈して、実際の臨床結果と相関する値にマッピングする。例えば、粘膜下組織の炎症を示す0と100の間の数を、組織の膨張における適当な寸法変化へとマッピングする。このモデルは次いで、細胞個体群カウントと化学物質レベルが、患者のデータ、疾病レベル、及び可能な治療を規定する入力値と共に記録されたマトリックスの組を用いて、系統的に実行され試験される。このモデルは、種々の入力データを系統的に変化させ、またモデルの種々の内部出力を記録しながら繰り返して実行され、モデルの臨床出力が意味をなすだけでなく、細胞個体群及び化学物質産生における変化を通じて達成される結果

もまた意味をなすことが確実にされる。対象となる種々の鍵となる状況の下において適切に振る舞うことを確実にするためには、モデルのある部分の再設計及び／又は再度の釣り合わせは、この時点で行うことを要する。

モデルが種々の健康、疾病、治療、及び患者生物学の下における満足な振る舞いを発生したならば、専門家による審査のために、標的とするユーザに対して配ることができる。こうした専門家はさらなる入力パラメータを変化させることによってさらに試験及び実証を行うが、通常は種々の細胞個体群や化学レベルの全てではなく、モデルの臨床出力のみをチェックするものである。この試験の結果、モデルの最終的な修正に対する勧告が行われる。こうした修正は可能且つ望ましい場合には行われ、そしてモデルは使用のための準備が整う。

RBP及びKDをデータ構造中に取り入れることにより、モデルを自己釣り合

い可能なものとすることも考えられる。このデータ構造は、実行後にモデルによって参照され、モデルの出力をRBP及びKDデータ構造に示された予測される受け入れ可能な結果に対してチェックする。

#### モデルの維持

モデルは、特定のシステムにおいて入手可能な最も最新の情報を反映するように維持されねばならない。新しい雑誌の論文が、以前のモデルを変更するかもしれない情報を示している場合には、モデルはそうした概念を取り込むように更新することができる。

#### 接続されたモデル

図8は、2つのモデルを一緒にリンクする例を示している。図示の特定の例においては、ウイルス感染モデル108が好塩基性細胞モデル110にリンクされている。これら2つのモデルの各々のギザギザの端は、これら2つのモデルに共通する情報、並びに調べることが望ましいシステム全体の詳細を変化させ、統合させることを表している。2つのモデルが一緒に作用することを許容するインタフェース106を発現させるためのプロセスは、単一のモデルの生成について上記に概略を述べたところと類似している。それぞれのモデルの各々の一般的な全体構造は手つかずのまま保たれるが、これらのモデルはこれら2つのモデルの間のインタフェースと考えられるものを生成することを通じて合体される。インタフェース106は本質的には、接続される2つのモデルの間の相互作用のモデルである。この例では、インタフェース106はウイルス感染／好塩基性細胞のインタフェースのモデルである。図8のインタフェース106は別個の要素として示されているが、これは単に典型例であるに過ぎないことを銘記すべきである。実際には、これら2つのモデルが一緒に作用することを許容するためには、モデルの間にあるエンティティであって何らかの形で関連しているものは、変化させることが必要であろう。かくしてインタフェース106は、これら2つのモデルを合体させるための、FMU及びレベルベースにおける変化、並びに新たなFMU及びレベルの生成を表すものである。

リンクされたモデルの例としては、他の身体的エンティティのモ

デルとリンクされた身体的エンティティモデル、生物システムのモデルとリンクされた身体的エンティティモデル、及び他の生物システムのモデルとリンクされた生物システムモデルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

#### モデルの使用

#### 薬剤の開発

このモデルは、患者レベルにおいて何が生ずるかを予測するために、分子レベル及びその他のレベルにおける薬剤のインパクトに関する情報を、動的に実行可能なフォーマットへと集めるための手段を提供する。薬剤による治療は、ある種の生物学的因子に対するインパクトに関して、モデルへと入力される。例えば、殺菌薬はこのモデルにおいては、細菌負荷を30%低減させる手段として記述することができる。次いでモデルは実行され、この殺菌薬が免疫システム応答に対して有する影響であって、次いである種の器官応答に影響するものが、調べられる。これらの器官応答は、何らかの症状が残存し又は消失する原因となる。

別の例として、イブプロフェンのような薬剤を考える。これはプロスタグランジンレベルを減少させ、次いでモデルにおける種々の炎症応答に影響を与える。プロスタグランジン産生レベルの低下はモデルによってシミュレートされ、モデルは実行されると他の鍵となるシステムに対する影響を判定し、最終的には低いプロスタグランジンレベルの影響を患者レベルで出力する。低下されたプロスタグランジンレベルに関するこの情報から、薬剤の挙動及び影響に関

する価値ある情報を観測し、見出すことができる。この情報には、薬理効果の典型的な値又は範囲、タイミングと投与量の関わりについての薬物動態学、ヒトの臨床経験その他が含まれる。これらは全て、特定の疾病に対する薬剤を識別するために非常に役立つ。

本発明は、亜細胞及び細胞レベルとそれらが臨床結果に及ぼす影響についての知識に基づいて、科学者がモデルを用いてより完全なシステムの内部を調査し、そこから観察や仮定を行うことを許容することにより、新たな薬剤開発についての潜在的な標的を同定し、早期に評価するのを補助するために用いることができる。モデルは、特定の疾病における臨床結果に対して最大の効力を有する生物学

的因子を識別することができる。

### 臨床試験

モデルは種々の患者及び治療の特徴を用いて実行することができ、それによって特定の治療の恩恵を最も良く受ける患者と、研究に際して問題を経験するであろう患者を判定することができる。このことは、患者の最も望ましい選択と、何らかの負の結果を検出し、監視し又は処理するための適切な設計因子をもたらすものである。

モデルはまた、臨床試験の期間についての時間的異なり、臨床測定を行うための最適な時間、及びさらには薬剤についての投与スケジュールまでも評価することができる。モデルは試験結果を如何なる組み合わせにおいてもシミュレートすることができるから、異なる臨床試験オプションを実行することもできる。

ユーザは、個々の患者の特徴、或いは特定の患者グループの典型

となる特徴を規定することができる。例えば、患者が喫煙者であるか、ある種の疾病について経歴のある家系であるか、患者が結果に影響する他の体系的な状態を有するかといったことである。次いで、薬剤又は治療処方が入力される。モデルは実行され、その出力は、その治療を患者に対して行ったことから得られる臨床状態又は臨床結果である。

### ヒューマンインタフェース

モデルのヒューマンインタフェースは、ユーザに対してモデルへの入力又はそこからの出力をもたらす。グラフィックスインタフェースをカスタマイズして、モデルが使用されている特定の用途を反映させることができる。キーボード、マウス、トラックボール、タッチスクリーン、プリンタその他といった、他の典型的なヒューマンインタフェース要素をも用いることができる。

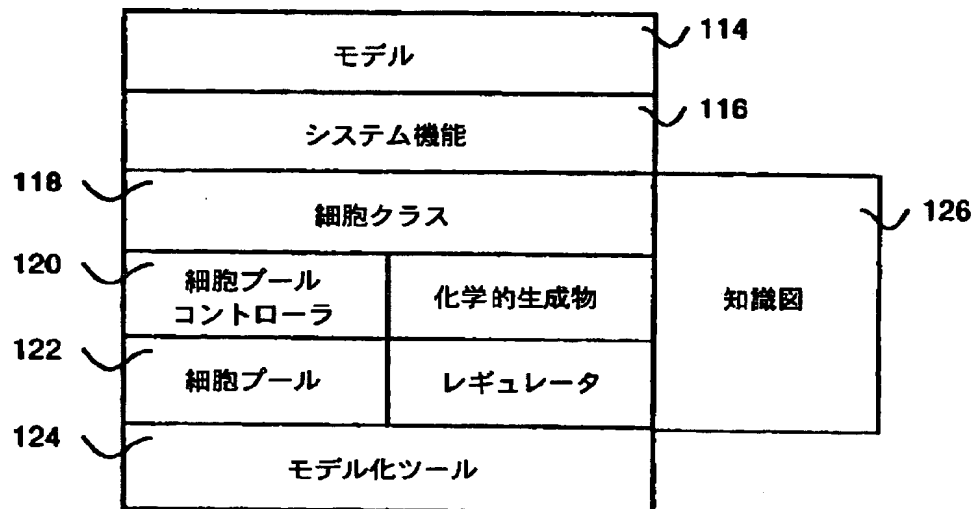
### コンピュータシステム

図9は、本発明を実施することのできるコンピュータシステム40を表している。このコンピュータシステムは、CPU10と、I/Oアダプタ18と、通信アダプタ34と、RAM14と、ROM16と、キーボード24、マウス26及びスピーカ28が接続されたユーザインタフェースアダプタ22と、ディスプレイアダプタ36と、ディ

スプレイ38とを含んでいる。これら全ての要素はバス12に接続されている。図示のコンピュータシステムは単に例示的なものであり、限定する意図のものではない。このコンピュータシステムは実質上、特定のモデルの複雑さに応じて、如何なる大きさやパワーのものでもよい。

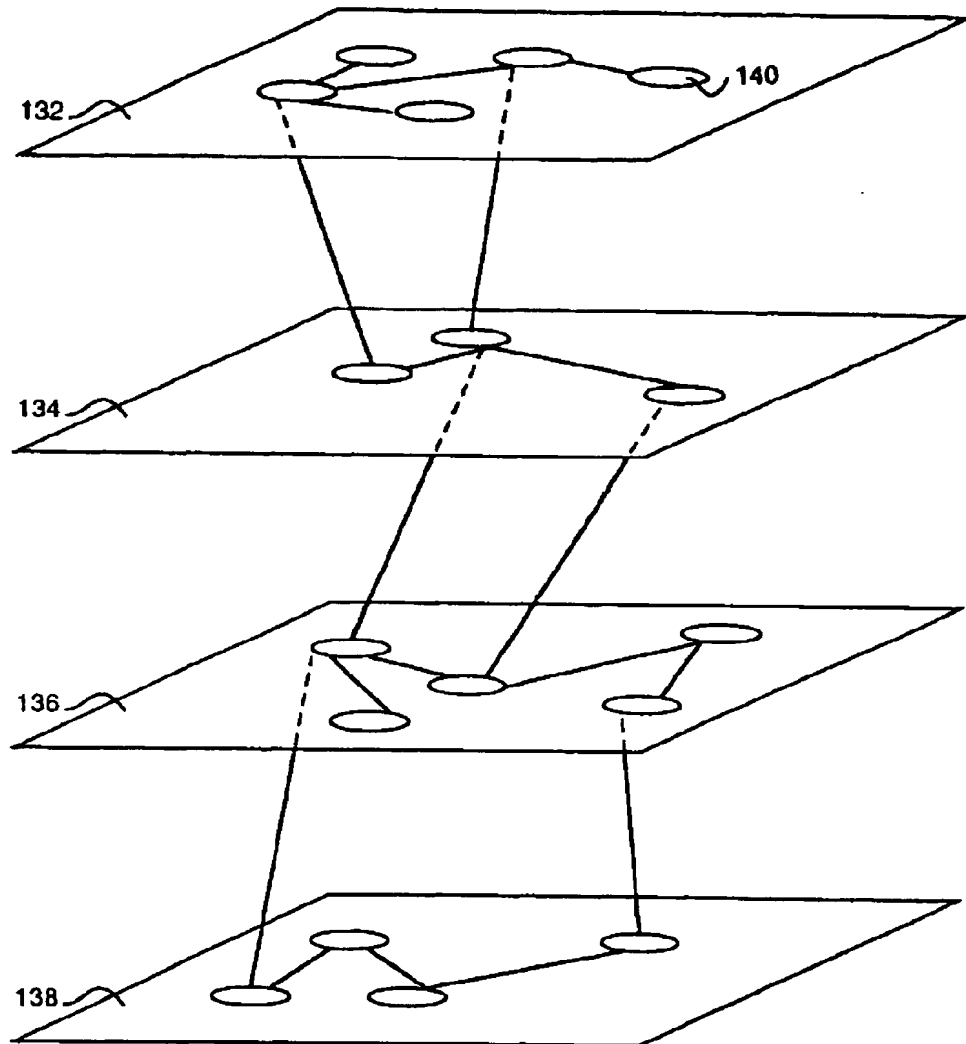
以上においては本発明を特定のシステム環境における好ましい実施形態に関して記述したが、当業者であれば、本発明は請求の範囲における思想及び広がり内において、他の異なるハードウェア及びソフトウェア環境においても修正を加えて実施可能であることを認識するものである。

【図1】



*Fig. 1*

【図2】

*Fig. 2*

【図3】

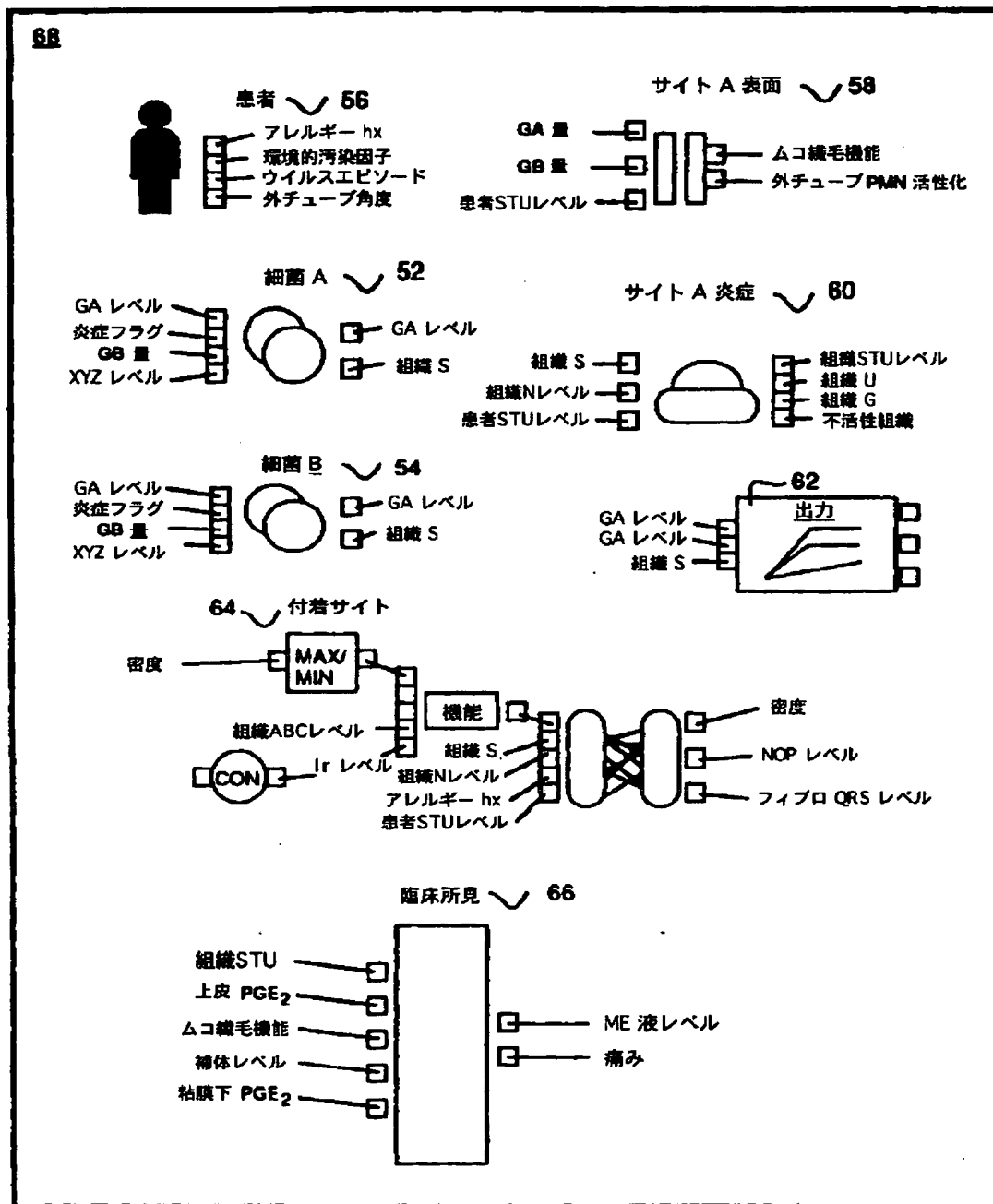


Fig. 3

【図4】

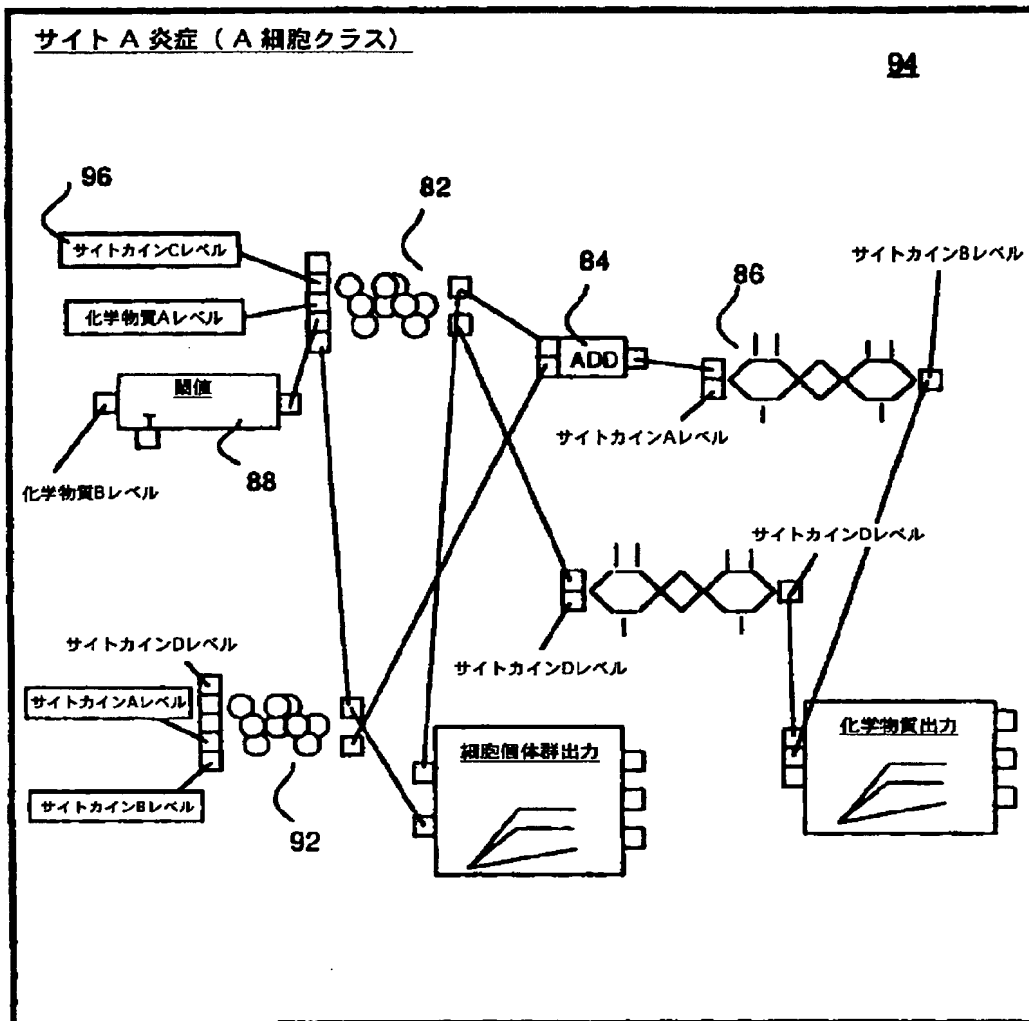


Fig. 4



【図5】

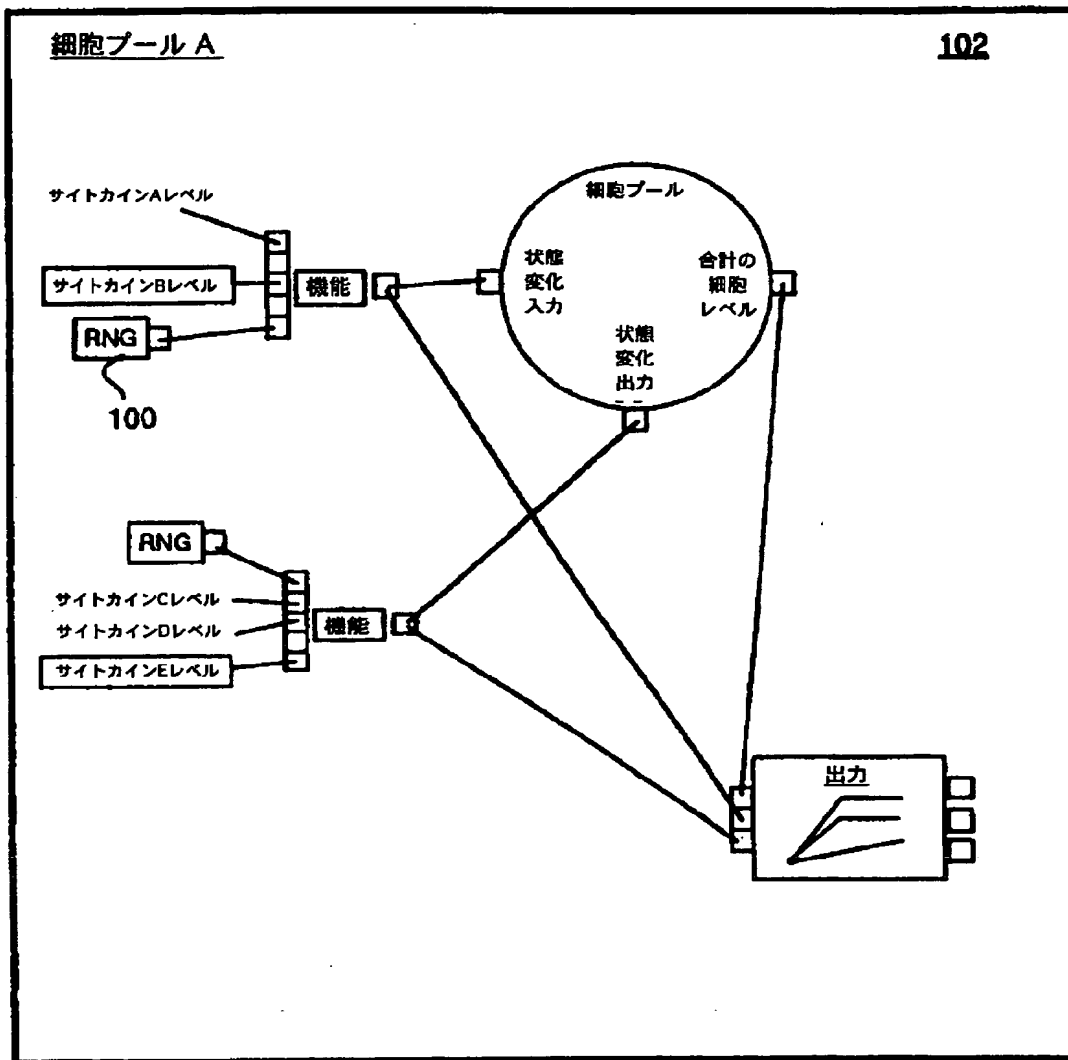


Fig. 5

【図6】

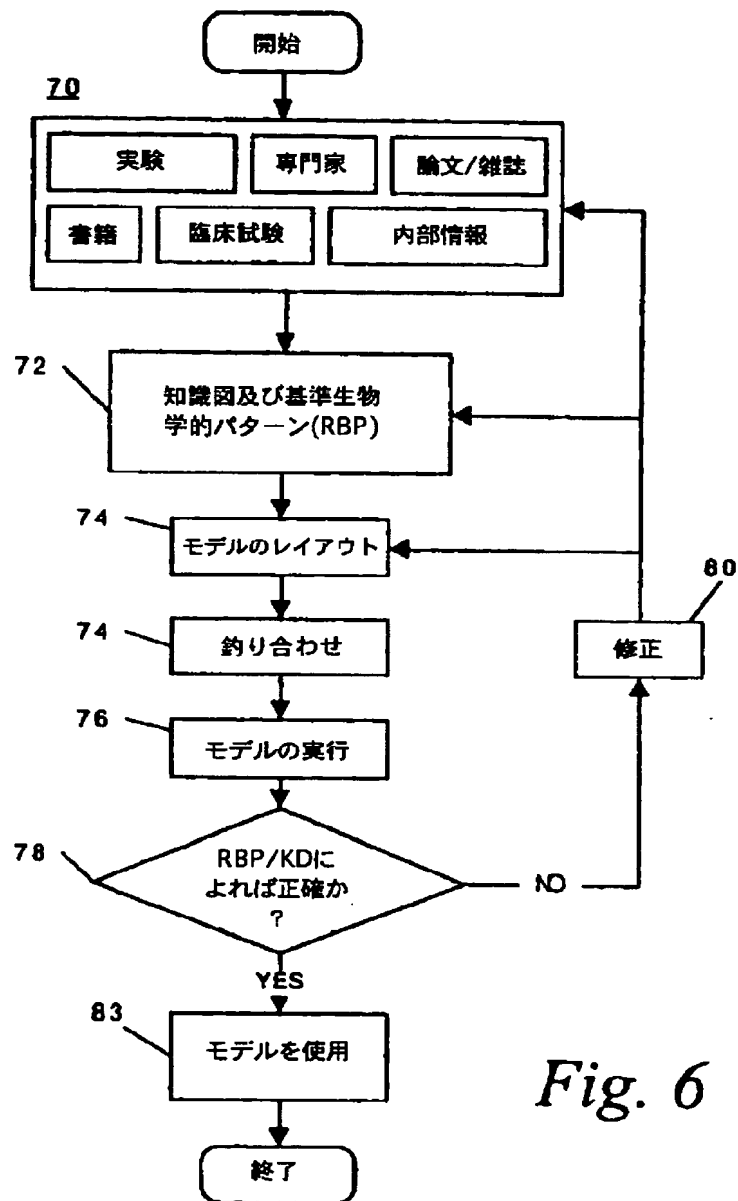


Fig. 6

【図7】

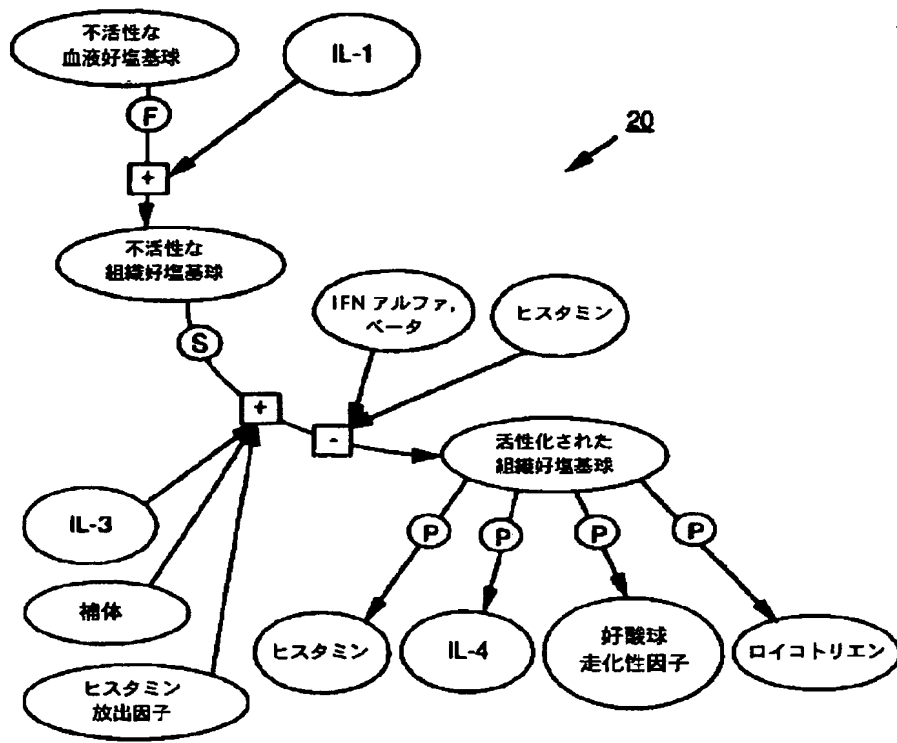


Fig. 7

【図8】

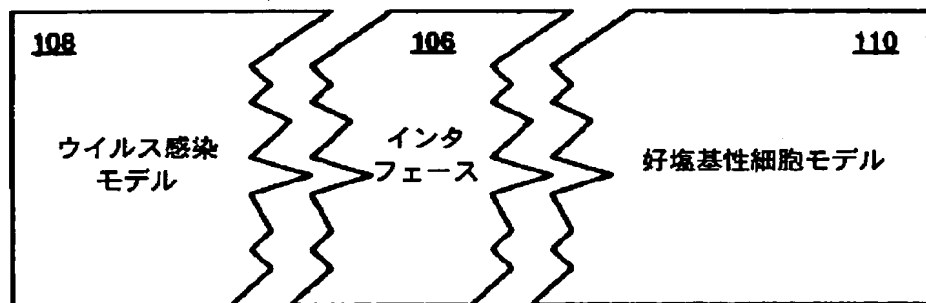


Fig. 8

【図9】

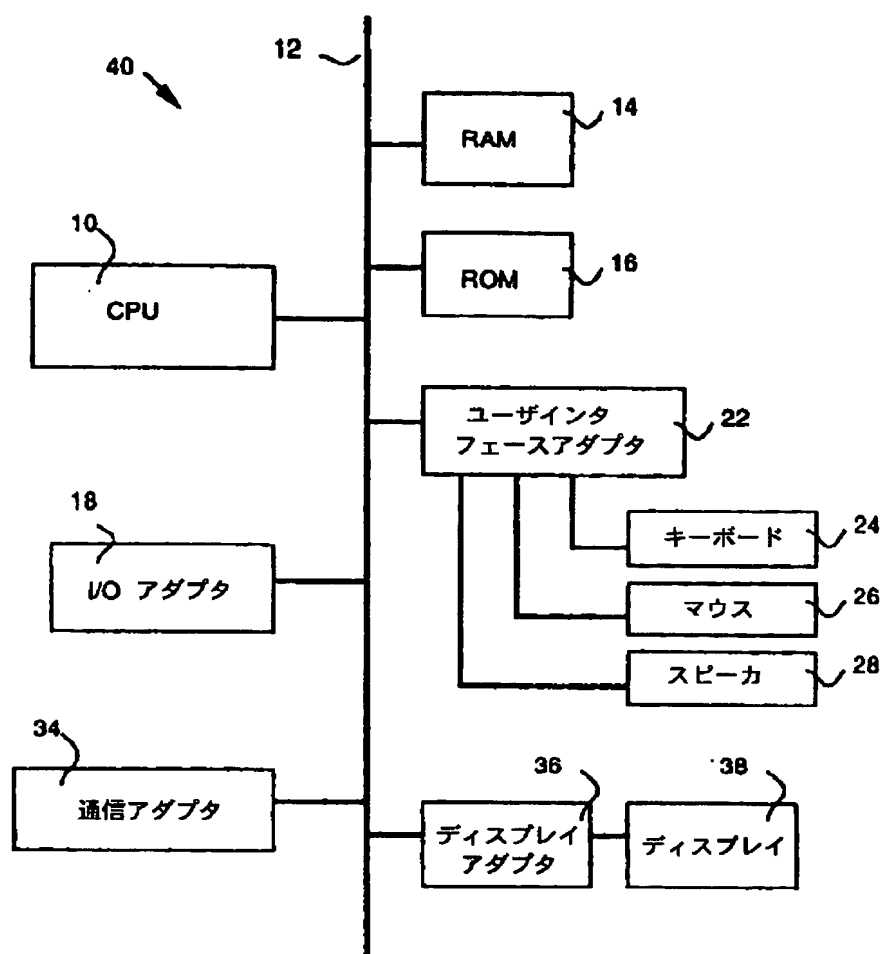


FIG. 9

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/U996/05155

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : G06F 17/18, 17/30

US CL : 364/496, 499, 578

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 364/496, 499, 578; 395/600

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	US, A, 5,418,944 (DIPACE ET AL.) 23 MAY 1995, figure 1, columns 1-12.	1-8
X, P	US, A, 5,463,564 (AGRAFIOTIS ET AL.) 31 OCTOBER 1995, figure 1, columns 1-34.	1-16
X, E	US, A, 5,526,281 (CHAPMAN ET AL.) 11 JUNE 1996, columns 1-28.	9-14
Y, P	US, A, 5,418,944 (DIPACE ET AL.) 23 MAY 1995, figure 1, columns 1-2.	15-16
A, P	US, A, 5,495,423 (DELISI ET AL.) 27 FEBRUARY 1996, columns 1-22.	1-16
A, P	US, A, 5,434,796 (WEININGER) 18 JULY 1995, columns 1-30.	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	* T	later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
* A* documents defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance	* X*	documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
* E* earlier documents published on or after the international filing date	* Y*	documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
* L* documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* A*	documents member of the same patent family
* O* documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
* P* documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search

03 AUGUST 1996

Date of mailing of the international search report

05 SEP 1996

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No (703) 308-5357

Authorized officer  
KEVIN TESKA

Telephone No (703) 305-9600

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US96/05155

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	US, A, 5,424,963 (TURNER ET AL.) 13 JUNE 1995, columns 1-40.	1-16
A, P	US, AZ, 5,307,287 (CRAMER, III ET AL.) 26 APRIL 1994, columns 1-22.	1-16
A	US, A, 4,881,175 (LADNER) 14 NOVEMBER 1989, columns 1-28.	1-16
A	US, A, 3,800,288 (RUSSELL ET AL.) 26 MAY 1974, columns 1- 16.	1-16

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L  
U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF  
, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S  
Z, UG), AM, AU, BB, BG, BR, BY, C  
A, CN, CZ, EE, FI, GE, IS, JP, KG  
, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD,  
MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, S  
G, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ  
, VN

THIS PAGE BLANK (USPTO)